RF624

体外診断用医薬品

※2014年5月改訂（第2版）
2014年5月作成（第1版）
製造販売認証番号：224AAAMX00172000

SIEMENS

Dimension® EXL™ integrated chemistry system
LOCI® Module

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチドキット

フレックスカートリッジ BNP V

この添付文書をよく読んでから使用ください。

【 全般的な注意 】

- 本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的に使用しないでください。
- 本品の測定結果は、患者の治療歴、臨床症状その他関連する他の検査結果等を考慮して総合的に判断ください。
- 添付文書に記載されている以外の使用方法については保証しません。
- 使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。
- ディメンション・オペレーターマニュアルに従い、項目設定の「項目の相関係数」のmに0.75、bに0を入力ください。また、「測定範囲」の「低」に6、「高」に2667を入力ください。本品の測定値は相関係数0.75を用いて自動的に補正された値です。

【 形状・構造等（キットの構成）】

構成試薬名	ウェル[a,b]	形状	成分
第一試薬	1-2	液状	ビオチン化抗ヒトBNPマウスモノクローナル抗体
第二試薬	3-4	液状	抗ヒトBNPマウスモノクローナル抗体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子
第三試薬	5-6	液状	ストレプトアビジン吸着フタロシアニン含有ポリスチレン粒子
第四試薬	7-8	液状	緩衝液

a. 試薬封入部をウェルと呼び、カートリッジの幅の広い方より1から順番に番号付けしています。
b. 試薬には、緩衝液、安定化剤、及び保存剤が含まれています。

【 使用目的 】

血漿中のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の測定

【 測定原理 】

本品は、ホモジニアスなサンドイッチ法による化学発光免疫測定法を用いています。
本品には、2つの合成粒子試薬とビオチン化抗ヒトBNPマウスモノクローナル抗体フラグメント（以下、ビオチン化抗体）が含まれます。1番目の粒子試薬（抗ヒトBNPマウスモノクローナル抗体吸着オレフィン、ユウロピウム錯体含有ポリスチレン粒子。以下、ケミビーズ）は、抗ヒトBNPマウスモノクローナル抗体でコーティングされ、化学発光色素を含有します。2番目の粒子試薬（ストレプトアビジン吸着フタロシアニン含有ポリスチレン粒子。以下、センシビーズ）は、ストレプトアビジンでコーティングされ、感光色素を含有します。検体は、ビオチン化抗体及びケミビーズと共にインキュベーションされ、粒子/BNP/ビオチン化抗体複合体を形成します。次いでセンシビーズが添加されビオチンと結合し、2つの粒子による免疫複合体を形成します。複合体に680nmの光を照射すると、センシビーズから一重項酸素が発生し、ケミビーズへと拡散し化学発光が起こります。シグナルは612nmで測定され、検体中のBNP濃度に比例します[1,2]。
本法はLOCI（Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay）法に基づいています。

【 操作上の注意 】

1. 測定試料の性質、採取法
   - EDTA加血漿を使用ください。
   - 本法の性能は、EDTA加血漿を用いて検証しました。血清用採血管及びクエン酸ナトリウム、ヘパリンリチウム、フッ化ナトリウムを用いた採血管を用いての検証も行いましたが、これらについては推奨しません。
   - **アジ化ナトリウムで安定化した検体及びコントロールは使用しないでください。**
   - 血漿検体は、静脈穿刺による推奨方法で採血ください[3,4]。
   - **BNPはガラス容器中で不安定なため、採血にはプラスチック製の採血管を用いることをお薦めします。**ガラス製採血管の使用やピペットによる分注はBNP濃度の正確性に影響します[5,6]。
   - 検体採取に用いる器具の使用及び操作については、使用説明書に従ってください[7]。
   - 遠心分離前のEDTA加全血は、20～25℃で8時間、2～8℃で12時間安定です。遠心分離前のEDTA加全血を20～25℃に8時間放置したときのBNPの平均回収率は89.0%（67.4～96.4%）、2～8℃に12時間放置したときの平均回収率は91.3%（82.1～96.9%）でした。
   - 遠心分離後のEDTA加血漿は、20～25℃で8時間、2～8℃で12時間安定です。EDTA加血漿を20～25℃に8時間放置したときのBNPの平均回収率は94.9%（91.9～97.7%）、2～8℃に12時間放置したときの平均回収率は90.9%（70.7～96.0%）でした。
   - 分離したEDTA加血漿を12時間以内に検査しない場合は、検体をプラスチック製の容器に入れて霜取機能のないフリーザーで－20℃以下で保存ください。検体は1回の凍結融解が可能です。凍結（－20℃以下）で6ヶ月間安定です[8]。
   - 融解した検体はよく混合し、使用するまで2～8℃に保管ください。凍結融解後の濁った検体は遠心分離ください。融解後の検体は8時間以内に使用ください。
   - 検体の取り扱いに関する情報は参考として提供しています。各施設の検証に基づき取り扱い条件を設定している場合は、その手順に従ってください。
   - 検体は室温に戻してから使用ください。

2. 妨害物質・妨害薬剤
   本法への妨害物質への影響についてCLSI/NCCLS EP7-A2に従って評価しました[9]。誤差はコントロール検体（妨害物質なし）とテスト検体（妨害物質あり）の測定結果の差を%で示しています。誤差が10%を超える場合は妨害物質の影響があると考えられます。
   30mg/dLの抱合型ビリルビンは、46pg/mLのBNPの測定結果を11.2%減少させ、35mg/dLの抱合型ビリルビンは、393pg/mLのBNPの測定結果を10.4%減少させます。

妨害物質	濃度	BNP濃度（pg/mL）	誤差（%）※
ヘモグロビン（溶血）	500mg/dL	49 420	≦10 ≦10
非抱合型ビリルビン	60mg/dL	49 420	≦10 ≦10
抱合型ビリルビン	20mg/dL	49 420	≦10 ≦10
乳び（Intralipid®）	3000mg/dL	49 420	≦10 ≦10

＊分析結果は、この誤差を元に修正しないでください。
血漿中に以下の物質が存在しても、記載の濃度までは本法を妨害しません。BNP49pg/mL及び420pg/mLにおける、これらの物質による系統誤差は10%未満です。

物質	濃度	物質	濃度
アブシキシマブ	21μg/mL	ジアゼパム	0.51mg/dL
アセトアミノフェン	20mg/dL	ジクロフェナク	60μg/mL
アロプリノール	4.0mg/dL	ジギトキシン	60ng/mL
アミオダロン	20μg/mL	ジゴキシン	6.1ng/mL
アミカシン	8.0mg/dL	ジルチアゼム	120μg/mL
ベシル酸アムロジピン	4.0μg/mL	ジピリダモール	30μg/mL
アンピシリン	5.3mg/dL	ドパミン	900,000pg/mL
アスコルビン酸	6.0mg/dL	マレイン酸エナラプリル	16μg/mL
アテノロール	1.0mg/dL	エリスロマイシン	6.0mg/dL
アトルバスタチン	32μg/mL	エタノール	400mg/dL
ビオチン	100ng/mL	エトスクシミド	25mg/dL
カフェイン	6.0mg/dL	フロセミド	6.0mg/dL
カルバマゼピン	3.0mg/dL	ゲンタマイシン	1.0mg/dL
カプトプリル	5.0mg/dL	ヘパリン	3.0U/mL
クロラムフェニコール	5.0mg/dL	ヒドララジン	20μg/mL
クロルジアゼポキシド	1.0mg/dL	ヒドロクロロチアジド	20μg/mL
クロルプロマジン	0.20mg/dL	イブプロフェン	50mg/dL
コレステロール	503mg/dL	免疫グロブリンG	5000mg/dL
シメチジン	2mg/dL	インドメタシン	36μg/mL
シンナリジン	3.0mg/dL	硝酸イソソルビド	4μg/mL
硫酸クロピドグレル	30μg/mL	リドカイン	1.2mg/dL
クレアチニン	30mg/dL	リチウム	2.2mg/dL
シクロスポリンA	4000ng/mL	リシノプリル	16μg/mL
デキストラン40	3000mg/dL	ロバスタチン	16μg/mL
L-サイロキシン	46pg/mL	プロプラノロール	64μg/mL
メチルドパ	100μg/mL	アルブミン	5800mg/dL
ミルリノン	2.4μg/mL	総タンパク	9400mg/dL
ニコチン	0.10mg/dL	キニジン	20μg/mL
ニフェジピン	36μg/mL	サリチル酸	60mg/dL
ニトロフラントイン	40μg/mL	シンバスタチン	32μg/mL
ニトログリセリン	0.16μg/mL	スルファメトキサゾール	400μg/mL
オキサゼパム	12μg/mL	テオフィリン	4.0mg/dL
オキシテトラサイクリン	100μg/mL	トリグリセライド	3000mg/dL
ペニシリンG	25U/mL	トリメトプリム	64μg/mL
ペントバルビタール	8.0mg/dL	尿素	500mg/dL
フェノバルビタール	10.0mg/dL	尿酸	20mg/dL
フェニトイン	5.0mg/dL	バルプロ酸	50mg/dL
プリミドン	4.0mg/dL	ベラパミル	96μg/mL
プロベネシド	600μg/mL	ワルファリン	10μg/mL
プロポキシフェン	0.16mg/dL		

交差反応性
60pg/mLのエンドセリンは、ゼロ濃度及び約45pg/mLのBNPの測定結果を1.5%減少させる交差反応を示します。
以下のホルモンと物質は記載の濃度までは、BNPゼロ濃度及び45pg/mLを含む血漿検体に加えても、交差反応を示しません（1%未満）。

物質	濃度	物質	濃度
Alpha-ANP$_{1-28}$	1000pg/mL	preproANF$_{56-92}$	1000pg/mL
NT-proBNP$_{1-21}$	1000pg/mL	Adrenomedullin	1ng/mL
NT-proBNP$_{1-46}$	1000pg/mL	Aldosterone	1000pg/mL
NT-proBNP$_{1-76}$	1000pg/mL	Angiotensin Ⅰ	600pg/mL
NT-proBNP$_{22-46}$	1000pg/mL	Angiotensin Ⅱ	600pg/mL
NT-proBNP$_{47-76}$	1000pg/mL	Angiotensin Ⅲ	1000pg/mL
CNP$_{7-28}$	1000pg/mL	Arg-Vasopressin	1000pg/mL
preproANF$_{104-123}$	1000pg/mL	Renin	50ng/mL
preproANF$_{26-55}$	1000pg/mL	Urodilatin	1000pg/mL

3. その他
   本品はディメンション シリーズの専用試薬です。

【 用法・用量 】

1. 試薬の調製法
   試薬はすべて液状のため調製する必要はありません。そのまま使用ください。
2. 必要な器具・器材・試料等
   - ディスクリート方式臨床化学自動分析装置 ディメンション シリーズ
   - LOCI BNP標準液（品目コード：RC624）
   - Multi検体希釈液（品目コード：KD694）
   その他の必要な器具・器材等についてはディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。
3. 測定法
   (1)本品と検体を専用のディメンションシリーズの所定位置に装填します。
   (2)第二試薬（20μL）、第一試薬（20μL）、検体（15μL）、第三試薬（15μL）及び第四試薬（100μL）が反応ベッセルに分注混和され、37.0℃で9.6分間反応が行われます。
   (3)反応液に波長680nmの光を照射することで化学発光を誘発し、この発光を波長612nmで測定します。
   (4)上記(2)～(3)と同様に操作して測定されたLOCI BNP標準液（別売）の発光強度より作成された標準曲線を用いて検体中のBNP濃度（pg/mL）を求めます。
   (5)測定結果がプリントアウトされます。
4. 較正（キャリブレーション）
   一般的な較正手順はディメンション・オペレーターマニュアルに記載されています。本法の較正を行う場合、以下を考慮の上実施ください。
   較正物質　：LOCI BNP標準液を使用ください。
   較正物質濃度　：レベル1：0、レベル2：約100、レベル3：約1000、レベル4：約2500、レベル5：約5400（pg/mL）
   注意）当社標準液を使用の際は、該当製品の添付文書に記載されている数値を使用ください。
   測定回数　：5濃度3重測定
   較正頻度　：30日ごとに必ず較正を行ってください。
   較正が必要な場合　：・試薬カートリッジのロットを変更する場合
   ・点検又は修理後の精度管理の結果により必要と思われる場合
   ・各施設における精度管理方法に基づき必要とされる場合
   ・行政により求められた場合
5. 精度管理
   精度管理の頻度については、行政当局の規制や許可条件に従ってください。
   既知濃度の精度管理物質を少なくとも1日1回、2濃度測定ください。測定結果が許容範囲外の場合は、各施設の手順に従い対処ください。
   5重測定時の最大許容標準偏差は以下のとおりです。標準偏差が以下に示す値を超える場合は、何らかの異常の可能性があります。

濃度	最大許容標準偏差
73pg/mL	＜4.5pg/mL
903pg/mL	＜46.5pg/mL

【 測定結果の判定法 】

1. 基準範囲
   日本において、健常者男女420例（年齢17～73才、平均年齢38.3±12.5）より得られた正常参考値は、次のとおりです[10]。
   参考基準値（正常値）：18.4pg/mL以下
   各施設でディメンション　シリーズによる基準範囲を設定ください。
2. 判定上の注意
   - 患者検体中に異好抗体が存在すると免疫反応に正又は負の誤差を与えることがあります。本法は検体中の異好抗体の影響を最小限にする工夫がされていますが、すべての患者検体からこの影響を除去できるわけではありませんので、結果が臨床症状や治療歴と異なる場合には、注意して診断ください[11,12]。
   - 本法で得られた結果と他法で得られた結果を交換して用いるべきではありません。また、本法で得られた結果とNT-proBNPの結果を交換して用いることもできません。
   - ワンステップサンドイッチ免疫測定法では、一つの抗原に抗体と標識抗体が同時に結合するため、抗原過剰状態ではフック現象を起こしやすくなります[13]。本法は75,000pg/mLまではフック現象を認めません。
3. 測定限界
   - 結果　：2000pg/mLを超えると数値による結果と測定範囲上限を超えている旨が報告されます。2000pg/mLを超えた検体は、希釈して再測定ください。
     また、基準範囲はデフォルトで設定されている値が表示されます。結果は各施設で設定したディメンション シリーズによる基準範囲に従い解釈ください。
   - 希釈方法（用手）：Multi検体希釈液を用いて、測定範囲内に結果が収まるように希釈ください。希釈倍率は2倍をお薦めします。検体属性入力時に希釈係数を入力ください。次いで再測定ください。結果は希釈係数で補正されます。
     注意）用手法で希釈を行う場合、最適な希釈回収率を得るためには希釈から測定までの時間が重要となります。希釈検体は希釈から30分以内に測定し、STATモードで測定することをお薦めします。
   - 結果が5pg/mL未満の場合、その旨が報告されます。
4. エラーメッセージ
   機器のプロセスエラーやステータス情報、及び測定結果エラーが、フラッグとコメントで表示されます。表示されたフラッグ及びコメントの詳細はディメンション・オペレーターマニュアルを参照ください。メッセージの内容が解決されるまで結果出力用紙を破棄せず、各施設の手順に従い処理し、測定結果は報告しないでください。

【 臨床的意義 】

心不全は重要な臨床症候群で、左心室収縮機能、左心室拡張機能、又はその両方を低下させます。心不全は、心臓が代謝要求を満たす速度で血液循環ができないときに起こります。その最も一般的な原因は冠動脈疾患、高血圧、心臓弁膜症、及び心筋障害です。罹患率及び死亡率を低下させる効果的な治療（例、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、β遮断薬）を行うためには、正確かつ早期の診断が重要です。臨床症状及び所見に基づき、心疾患の重症度はNYHAクラス分類（ニューヨーク心臓協会クラスⅠ～Ⅳ（4分類））に従い、クラスが大きいほど疾患の進行を示します[14,15]。
ナトリウム利尿ペプチド系には、構造的に類似したファミリーで由来の異なるペプチドである心筋細胞由来の心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、及び内皮細胞由来のC型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）があります。これらのペプチドは、2つのシステイン残基間にジスルフィド結合を持つ共通の17アミノ酸環状構造を有しています[16-18]。ナトリウム利尿ペプチドは、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系及び交感神経系に応答して分泌される拮抗因子です。ナトリウム利尿ペプチドは、ナトリウム利尿及び利尿を促進し、血管拡張作用を有し、血管内皮・平滑筋細胞増大/肥大抑制（心肥大抑制）等の作用を示します[19]。ANP及びBNPは、心負荷により心臓で分泌されます。BNP値の上昇は、主に左室壁の伸展と容量過負荷に応答して起こります。ANP及びBNPは、心房と心室のそれぞれの状態をよく反映し、血圧、電解質、体液量の恒常性の調節に重要な役割を果たします[19-23]。
ナトリウム利尿ペプチド系は、心室負荷により分泌亢進され、無症候性状態を維持し、発症の進行

を遅らせるために重要な役割を担います。BNPは134アミノ酸から成るペプチドホルモン前駆体（preproBNP）として心筋細胞内で産生され、108アミノ酸のプレホルモン（proBNP）と26アミノ酸のシグナルペプチドに分解されます。proBNP前駆体タンパクは、さらに分解されて生理活性のある32アミノ酸のC末端ペプチド（BNP77-108；BNP-32）と76アミノ酸のN末端プロホルモンフラグメント（NT-proBNP1-76）になります。研究では、proBNP前駆体タンパク質は心筋細胞中又は表面で切断され、NT-proBNP（1-76）と生理活性をもつBNP32分子（77-108）が共に血中放出されることが示されています[24-26]。
BNPは診断、モニタリング、予後予測のように幅広く臨床に応用することができます[16,17,24,25,27-29]。血中BNP濃度は、NYHAのクラス分類に従い、左心室の機能低下と心不全の重症度の増大により上昇するため、心不全の診断及び重症度把握に適しています[30-40]。別の研究では、血中BNP濃度の上昇は、心事故の発生率及び心不全による患者の死亡率が高まることと相関があることを示唆しています[41-44]。急性冠症候群の患者では、BNPが患者の予後マーカーとして有用であることが報告されています[45,46]。ENTIRETIMI23のサブスタディでは、ケミルミ BNPの予後診断の性能を評価しました。コホート研究において6時間以内に少なくとも30分以上の虚血性の不快感を示したST上昇型心筋梗塞（STEMI）患者における最初の所見発現時、ケミルミ BNPで評価を行いました[47]。これにより、BNP値が80pg/mLを超える場合、観察期間である30日以内の死亡リスクがかなり高まることが分かりました。A to Z研究は、4266名の非ST上昇型ACS患者又はST上昇型MI患者について実施された国際的な試験で、ケミルミ BNPを用いて測定が行われました。これによりBNPのベースライン値が80pg/mLを超える患者は、2年間の死亡リスク、心不全の発症、又は両方のリスクが高まることが分かりました[48]。また、BNPは心不全患者の薬剤及び治療効果のモニタリング指標となることも示されています[29,30,49,50]。

【 性能 】

1. 性能
   - ⑴感　度　BNP濃度約0pg/mL（Low）と約5250pg/mL（High）の標準液を測定するときの発光強度の比（High－Low）/Lowは≧1000です。
   - ⑵正確性　濃度既知管理用検体を用いて測定するとき、その測定値は表示値の80～120%の範囲です。
   - ⑶同時再現性　濃度既知管理用検体を各々5回同時に測定するとき、その変動係数（CV）は10%以下です。
   - ⑷測定範囲　5～2000pg/mL
     これは、検体を直接測定した時の濃度範囲です。希釈や通常操作にない前処理はしていません。

2. 精密性[51,c]
   以下はディメンション EXL LMで得られた値です。

試料	平均値（pg/mL）	標準偏差（CV%） 再現性	施設内
プール血漿1	73	1.0(1.4)	1.9(2.5)
社内コントロールQC2	903	11.1(1.2)	16.9(1.9)
MAS CardioImmune® XL Liquid Control			
レベル1	34	1.3(3.8)	1.4(4.1)
レベル2	163	2.0(1.3)	3.3(2.0)
レベル3	476	4.9(1.0)	7.6(1.6)

   c. 精密性の検討は、CLSI/NCCLS EP5-A2に従って実施しました。各測定試料2検体については1日2回20日間測定を行いました。

※3. 相関性[52,d]

比較法	傾き	切片(pg/mL)	相関係数	n[e]
ケミルミ BNP（CLIA法）	0.91	－6.11	0.991	200
他社製品（EIA法）	0.96	－2.89	0.984	200

   d. 相関性の検討は、CLSI/NCCLS EP9-A2に従って国内で採取した検体を用いて実施しました。回帰直線に使用した方法はPassing-Bablok法です。
   e. 相関性試験で検討した濃度範囲は、11～1994pg/mL（CLIA法）、7～1542pg/mL（EIA法）でした。

4. 希釈回収率
   本法で測定したBNP濃度が262～5880pg/mLのヒト血漿検体についてMulti検体希釈液を用いて装置上で2倍希釈し、回収率と平行性を確認しました。回収率は88～107%で、平均回収率は99%でした。

5. 直線性[f]
   BNPを含む高濃度及び低濃度の患者検体を混合して、測定範囲内で等間隔となるよう7検体を調製し、直線性を検証しました。また、さらに患者血漿検体を希釈して、測定範囲下限の希釈正確性も確認しました。以下に結果を示します。

範囲	傾き	切片(pg/mL)	相関係数	n	平均回収率(%)
測定範囲全体	0.99	0.03	0.997	7	0.2[g]

   f. CLSI/NCCLS EP6-Aに従って評価しました[53]。回帰直線に使用した方法は加重回帰分析法です。
   g. 検討した濃度範囲は、0～4371pg/mLです。

6. 検出限界（LoD）及びブランク上限（LoB）
   本法のLoDは2.3pg/mLです。LoDはCLSIガイドラインEP17-Aに従い実施し、ブランク4検体及び低濃度4検体を用いて60測定した結果に基づき、偽陽性（α）5%未満及び偽陰性（β）5%未満より求めました[54]。
   本法のLoBは1.5pg/mLです。
   LoDはBNPを信頼性よく検出できる最低濃度です。LoBはブランク検体において測定されうる最高濃度です。

7. 実効感度
   本法の実効感度は、5pg/mLです。実効感度はCV20%において測定されうる最低濃度です。

8. 定量限界（LoQ）
   本法のLoQは、5pg/mLです。LoQはCLSIガイドラインEP17-A2に従い測定内誤差＜CV20%で求めました[55]。

9. 較正用の基準物質（標準物質）
   社内標準品

【 使用上又は取扱い上の注意 】

1. 取扱い上（危険防止）の注意
   - 試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査実施にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。
   - サンプルカップ及び使用済みキュベットは体液成分が含まれているため、直接皮膚に触れたり口に含んだりしないように十分に注意ください。
   - 試薬には5-クロロ-2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オン及び2-メチル-2H-イソチアゾール-3-オンが3:1の割合で含まれています。試薬に触れると刺激を与えますので、皮膚に触れないようにして、適切な手袋などを着用ください。

2. 使用上の注意
   - 本品は凍結を避け、貯蔵方法に従い保存ください。
   - 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
   - 試薬の注ぎ足しはしないでください。
   - 装置に試薬カートリッジを装填しシールが未開封の状態では30日間安定です。一度開封された状態では5日間安定です。
   - 廃棄上の注意：－　試料（検体）中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具などは適当な消毒処理あるいは滅菌処理を行ってください。
     －　残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。
     －　試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

【 貯蔵方法・有効期間 】

貯蔵方法　2～8℃
有効期間　12ヶ月（使用期限は外箱に表示）

【 包装単位 】

120テスト（30テスト／カートリッジ×4）

【主要文献】

1. Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et. al. *Luminescent oxygen channeling assay (LOCI™): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method.* Clin Chem 42:9 1996, 1518-1526.
2. Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et. al. *Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol 91, pp.5426-5430, June 1994 Biochemistry.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fifth Edition.* CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline—Third Edition.* CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
5. Shimizu H., Aono K., Masuta K., et al. *Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples.* Clinica Chim Acta 1999;285:169-72.
6. Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. *Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system.* Clin Chim Acta 2001;305:181-6.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard—Fifth Edition.* CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
8. Pereira M., Azevedo A., Severo M., Barros H. *Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide after storage at -20ºC or -80ºC.* Clin Chem Lab Med 2008;46(8):1171-1174.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
10. 泰江弘文ほか「健常者および心不全症例における血漿BNP濃度の検討」ホルモンと臨床;1993, 41(4), 397-403.
11. Kricka LJ. *Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays.* Clin Chem 1999; 45:7;942-956.
12. Vaidya HC, Beatty BG. *Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG.* Clin Chem 1992; 38:1737-1742.
13. Ryall RG, Story CJ, and Turner DR. *Reappraisal of the causes of the "hook effect" in two-site immunoradiometric assays,* Anal Biochem 1982;127:308-315.
14. Remme WJ, Swedberg K. *Task Force Report: guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.* Eur Heart J 2001;22:1527-60.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. *ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol. 2001;38:2101-13.
16. Stein BC, Levin RI. *Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease.* Am Heart J 1998;135:914-23.
17. Sagnella GA. *Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease.* Clin Science 1998;95:519-29.
18. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. *The role of natriuretic peptides in the cardiovascular system.* Cardiovasc Res 2001;51:489-94.
19. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998;339:321-8.
20. Wilkins M, Redondo J, Brown L. *The natriuretic peptide family.* The Lancet 1997;349:1307-10.
21. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. The Lancet 1998;35:3-4.
22. Chen HH, Burnett JC Jr. *The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials.* Proc Assoc Am Physicians 1999;111:406-16.
23. Hirata Y, Matsumoto A, Aoyagi T, Ymaoki K, Kumoro I, Suzuki T, Ashida T, Sugiyama T, Hada Y, Kuwajima I, Nishinaga M, Akioka H, Nakajima O, Nagai R, Yazaki Y. *Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac overload.* Cardiovascular Res 2001;51:585-91.
24. Mair J, Hammerer-Lercher, Puschendorf B. *The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure.* Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
25. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. *Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods.* Clin Chem 2000;46:1529-34.
26. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, *A transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme.* Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:8525-9.
27. Kelly R, Struthers A. Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? Ann Clin Biochem 2001;38:94-102.
28. Daly C, Fox K, Henein M. *Natriuretic peptides in the diagnosis of heart disease – first amongst equals?* Intl J Cardiol 2002;84:107-113.
29. Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. Curr Op Cardiol 2002;17:340-45.
30. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein BM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr. *The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure.* J Cardiac Failure 2002;8:149-54.
31. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. *Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity recordings.* Circulation 2002;105:595-601.
32. Fisher Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf J, Fuhs S, Franke A, Janssens U, Gressner AM. *Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide.* Clin Chem 2001;47:591-4.
33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Wold Knudsen C, Perez A, Kazanegra R, Herrmann H, McCullough PA. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.* New Engl J Med. 2002;347:161-7.
34. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. *Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting.* J Am Col Cardiol 2001;37:379-85.
35. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel AS. *Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea.* J Am Col Cardiol 2002;39;202-9.
36. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann H, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Wold Knudsen C, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AHB, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. *B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from the breathing not properly (BNP) multinational study.* Circulation 2002;106:416-22.
37. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, Hager D, Gradetto N, Chiu A, Bailly KR, Maisel AS. *A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation.* Am Heart J 2002;144:834-9.
38. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gradetto N, Morrisey NC, Chiu A, DeMaria *A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction.* Am Heart J 2001;141:367-74.
39. Valli N, Georges A, Corcuff JB, Barat JL, Bordenave L. *Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data.* Clin Chim Acta 2001; 306:19-26.
40. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV, Dargie HJ. *Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction.* The Lancet 1998;351:9-13.
41. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. *B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure.* Circulation 2002;105:2392-97.
42. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. *Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol 2001;38:1934-41.
43. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. *A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study.* J Am Coll Cardiol 2001;37:386-91.
44. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J, Moser P, Bjic A, Hartter E, Pacher R. *Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blockertherapy in advanced left ventricular dysfunction.* J Am Coll Cardiol 2001;38:436-42.
45. DeLemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2001;345:1014-21.
46. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DWT, Sundsfjord JA, Dickstein K. *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction.* Circulation 1996;93:1963-69.
47. Mega JL, Morrow DA, deLemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, Gibson CM, Antman EM, Braunwald E. *BNP at Presentation and Prognosis in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: An ENTIRE-TIMI 23 Substudy.* J Am Coll Cardiol. 2004;44:335-9.
48. Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, White HD, Fox KA, Califf RM, Braunwald E. *Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease.* JAMA. 2005;294(22):2866-71.
49. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandel TG. *BNP in hormone-guided treatment of heart failure.* Trends Endocrinol Metab 2002;13:151-5.
50. Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C, Pfeffer M, Rouleau JL, Stevenson LW. *Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure.* J Am Coll Cardiol 2002;39:1623-9.
51. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition.* CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
52. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples;Approved Guideline—Second Edition.* CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.* CLSI/NCCLS document EP6-A [ISBN 1-56238-498-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
54. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline.* CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline- Second Edition. CLSI document EP17-A2 [ISBN 1-56238-795-2]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087 USA, 2012.

【 問い合わせ先 】

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
カスタマーケアセンター
電話：03-3493-8400

提携先
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

製造販売元
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
東京都品川区大崎1-11-1
ゲートシティ大崎ウエストタワー

DL-111-318B
(2014 PN 10866023)